

Épidémiologie de la mucoviscidose en France après plus d'une décennie de dépistage

Désormais plus de patients adultes que d'enfants

ISABELLE DURIEU

Centre de référence de la mucoviscidose de Lyon. CRCM adulte, groupe hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite, France. Université Claude-Bernard-Lyon-1. isabelle.durieu@chu-lyon.fr

La mucoviscidose est une maladie autosomique récessive liée à une mutation du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), situé sur le bras long du chromosome 7 et identifié en 1989. Plus de 2000 mutations du gène sont aujourd'hui identifiées. La plus fréquente est la mutation F508del. Ce gène code une protéine dite CFTR, normalement présente au pôle apical des cellules épithéliales de l'organisme. Une des fonctions essentielles de cette protéine est une fonction de canal ionique transmembranaire, assurant les échanges d'eau, de sel et de chlore à travers la membrane cellulaire. Cette fonction a été identifiée en 1983 mais a été à l'origine de la mise en place du test de la sueur dès 1958. Celui-ci est aujourd'hui encore le test diagnostique de référence.

La physiopathologie de la maladie explique les principales manifestations cliniques qui concernent l'ensemble des voies aériennes, les canaux pancréatiques, le tube digestif, les voies biliaires, le tractus génital, les glandes sudoripares.

Lors de la description anatomo-clinique de la mucoviscidose par Dorothy H. Andersen en 1938,¹ les jeunes patients mouraient généralement au cours de la première

année de vie. L'espérance de vie en 1965 était de moins de 5 ans, et déjà quelques publications nord-américaines soulignaient une amélioration du pronostic pour les patients pris en charge de façon intensive par des équipes spécialisées. Depuis, l'espérance de vie des patients n'a cessé d'augmenter, estimée à environ 50 ans aujourd'hui dans la plupart des pays occidentaux. Cela a été mesuré grâce à plusieurs registres disponibles dans le monde et aux études de cohorte, publiées à partir de ces registres (*Cystic Fibrosis Foundation National Patient Registry* aux États-Unis, *Canadian Cystic Fibrosis Foundation database*, *United Kingdom CF database*, *Registre français de la mucoviscidose*, *Registre européen constitué des différents registres nationaux*).²⁻⁴ Ainsi, le nombre des patients inclus dans les registres a augmenté, et le nombre de patients adultes dépassent aujourd'hui le nombre d'enfants dans beaucoup d'entre eux, dont le Registre français (fig. 1).² Cette augmentation du nombre de patients adultes va se poursuivre dans la décennie à venir et doit conduire à une réflexion sur l'organisation des centres de prise en charge.⁵

L'amélioration de l'espérance de vie a été attribuée à différents types d'intervention à la fois thérapeutiques et organisationnelles : amélioration de la prise en charge nutritionnelle et introduction des enzymes pancréatiques gastroprotégées, développement des techniques de kinésithérapie respiratoire spécifiques, apparition de molécules inhalées spécifiques de la mucoviscidose (RhDNase, antibiothérapie inhalée), utilisation des thérapeutiques antibiotiques contre *Pseudomonas aeruginosa*, développement de la transplantation pulmonaire, amélioration du diagnostic, mise en place du dépistage néonatal de la maladie, structuration de centres de soins spécialisés.⁶⁻⁸

Avant la mise en place du dépistage néonatal, le diagnostic était majoritairement posé dans les premiers mois de la vie, sur des manifestations respiratoires aiguës ou persistantes, ou sur un retard de croissance, des troubles digestifs avec stéatorrhée. L'iléus méconial reste une manifestation néonatale classique de la maladie.

Apport du dépistage néonatal

En France, la généralisation du dépistage néonatal date de 2002. La même année ont été identifiés des centres de

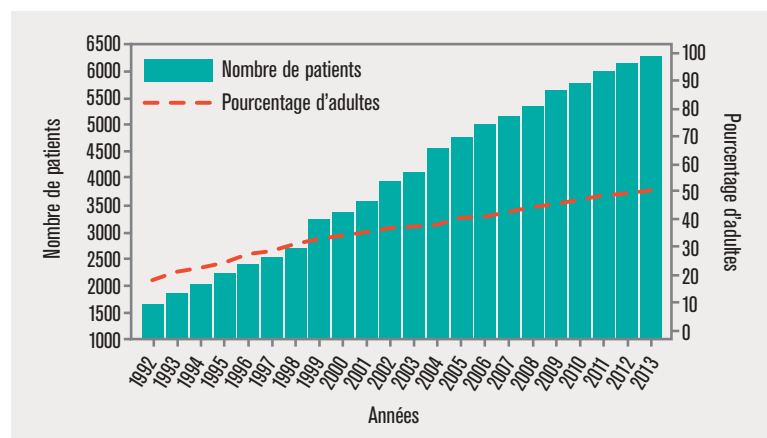
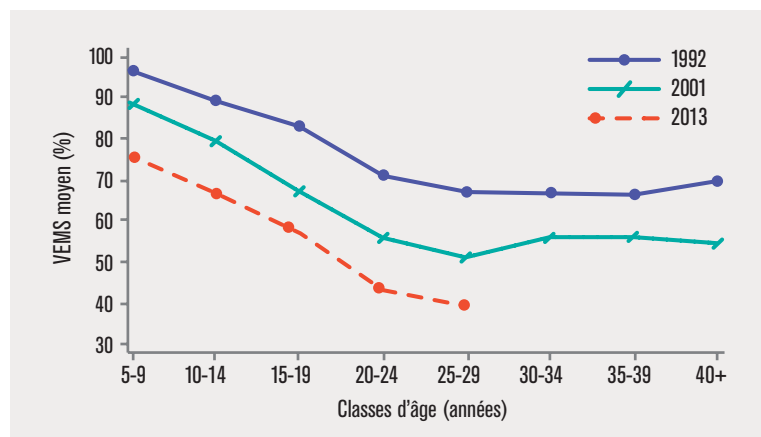


Figure 1. NOMBRE DE PATIENTS VUS AU COURS DE L'ANNÉE ET POURCENTAGE DE PATIENTS ADULTES. ÉVOLUTION DEPUIS 1992. Extrait du rapport 2013 du Registre Français de la mucoviscidose. D'après la réf. 2

MUCOVISCIDOSE

soins spécialisés dits centres de ressources et de compétence pour la mucoviscidose (CRCM). Ce dépistage est réalisé dans le cadre du dépistage néonatal de plusieurs maladies rares, sur un prélèvement de sang pratiqué au 3^e jour de vie. Il s'agit d'un dépistage en deux temps : le premier temps est un dosage de la trypsine immuno-réactive ; si celui-ci est supérieur au seuil, une étude de l'ADN est réalisée, recherchant les 30 mutations les plus fréquentes du gène *CFTR*. En effet, l'élévation précoce de la trypsine immuno-réactive n'est pas spécifique de la mucoviscidose. La perspective de cette analyse génétique impose la signature d'un consentement parental écrit au moment du prélèvement. Cette analyse génétique est nécessaire pour 1 enfant sur 200 environ. Lorsque deux mutations sont identifiées, les parents sont appelés par le CRCM le plus proche de leur domicile pour que le diagnostic soit confirmé par la réalisation chez l'enfant d'un test de la sueur qui reste le test diagnostique de référence*. L'annonce du diagnostic et des modalités de la prise en charge est alors réalisée par les équipes médicale et paramédicale du centre. Lorsqu'une seule mutation est identifiée, l'enfant est également vu au CRCM pour la réalisation d'un test sudoral : il peut alors s'agir le plus souvent d'un enfant porteur hétérozygote d'une seule mutation du gène *CFTR* (comme un de ses parents). L'information est alors délivrée sans nécessité d'un suivi ultérieur ; il peut aussi s'agir d'une mucoviscidose liée à une mutation plus rare non présente dans les 24 mutations du kit de dépistage. Le test sudoral est alors généralement positif et le diagnostic confirmé. Une évolution vers une technique de dépistage purement biochimique par l'association de deux dosages (trypsine immuno-réactive [TIR] et protéine associée à la pancréatite [PAP]) pour éviter l'identification d'hétérozygotes est en cours d'évaluation.

Le dépistage a permis une évaluation plus précise de l'incidence de la maladie à la naissance. Elle est estimée en moyenne sur les dernières années à 1/4900 naissances avec des variations régionales importantes⁹ mais



inférieures aux valeurs rapportées auparavant. L'incidence semble diminuer progressivement au cours des années sous réserve de variations annuelles.

Une revue Cochrane de 2009 a étudié le bénéfice du dépistage et retient un bénéfice nutritionnel bien démontré.¹⁰ Quelques études ont montré une amélioration des scores radiologiques pulmonaires des enfants dépistés. Le bénéfice sur la fonction respiratoire s'observe par l'analyse des registres (fig. 2), mais le degré du bénéfice observé est variable selon les pays.¹¹ La part de l'amélioration liée au dépistage et à la prise en charge globale est difficile à déterminer.

Le dépistage ayant été mis en place en 2002, des diagnostics tardifs, à l'âge adulte, sont encore posés. Il s'agit aujourd'hui plus souvent de formes à révélation tardive que de formes symptomatiques méconnues. Elles sont alors plutôt mono-symptomatiques : formes respiratoires isolées sans insuffisance pancréatique, polyposse rhino-sinusienne, pancréatites aiguës récidivantes, infertilité masculine par absence congénitale des canaux déférents. Ces formes sont associées à des génotypes différents de *CFTR* et à des taux de chlore sudoral peu élevés voire intermédiaires.¹² >>>

Figure 2. MOYENNE DES VEMS (%) PAR ÂGE. Extrait du rapport 2013 du Registre français de la mucoviscidose. VEMS : volume expiratoire maximum par seconde. D'après la réf. 2.

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS DÉCÉDÉS										
Indicateurs	Années d'enquête									
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Nombre de décédés	60	54	59	59	58	67	60	67	52	53
- dont patients non vus dans l'année *	6	11	10	14	11	18	10	9	12	11
- dont patients porteurs d'un transplant	9	9	15	24	26	31	28	34	27	28
Taux brut de mortalité (pour 1 000)	13,9	11,6	12,1	11,7	11,1	12,4	10,6	11,4	8,5	8,5
Âge moyen (années)	23	26	27	28	30	25	30	27	33	35
Âge médian (années)	22	24	24	27	29	24	28	26	29	31
Âge minimum (années)	7	6	5	3	0	1	0	3	3	2
Âge maximum (années)	51	72	76	70	67	74	70	56	89	83

Tableau. Extrait du rapport 2013 du Registre français de la mucoviscidose * Information du décès sans que le patient ne soit venu dans un centre de soins pendant l'année. D'après la réf. 2

I. Durieu déclare des interventions ponctuelles pour Vertex Pharmaceuticals, Novartis et Chiltern (investigation d'essais cliniques) et avoir été prise en charge à l'occasion de congrès par Novartis.

Amélioration de l'organisation des soins

Outre le dépistage, l'amélioration de l'état de santé des patients et de leur espérance de vie est aussi associée à une organisation des soins avec la labellisation des CRCM sur tout le territoire (circulaire DHOS/O/DGS/SD5/2001 n° 502 du 22 octobre 2001 relative à l'organisation des soins pour la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose). La mise en place de cette organisation s'est accompagnée d'une conférence de consensus puis de la rédaction d'un protocole national de diagnostic et de soins publié en 2006 et en cours de mise à jour.¹³ Ce document (comme les principaux textes internationaux) insiste sur l'importance d'un suivi rapproché par une équipe pluridisciplinaire incluant médecin, infirmière coordinatrice, kinésithérapeute spécialisé et diététicienne, d'une prise en charge nutritionnelle très précoce, de la prévention, du dépistage et du traitement précoce des complications, en particulier des exacerbations bronchiques, de la surveillance trimestrielle clinique, fonctionnelle respiratoire et microbiologique.

Un autre marqueur de l'amélioration de l'état de santé des patients est le nombre régulièrement croissant des grossesses (plus de grossesses déclarées chaque année dans le registre français)² dont le déroulement ne semble pas compromettre le pronostic maternel.¹⁴

... mais la maladie reste très grave

Ces résultats très encourageants ne doivent pas faire oublier la gravité persistante de la maladie. Si le nombre de décès à l'âge pédiatrique est aujourd'hui faible, l'âge médian au décès reste de 28 ans ; 15 % ont moins de 20 ans (v. tableau).¹⁵ Ceux-ci sont majoritairement de cause respiratoire. La moitié des décès concerne des patients ayant eu une transplantation pulmonaire. Une centaine de patients ont reçu une transplantation en 2013, très majoritairement de type bipulmonaire.

L'allongement de l'espérance de vie se fait aussi au prix d'une pression thérapeutique très lourde et de la survenue fréquente de comorbidités comme le diabète, l'ostéoporose, l'insuffisance rénale qui oblige les CRCM adultes à adapter la prise en charge à ces complications, à apprendre à les détecter précocement, à les traiter et si possible à les prévenir.

Ainsi, la mucoviscidose aujourd'hui est confrontée à de très profonds changements épidémiologiques et cliniques qui peuvent encore se poursuivre grâce aux progrès thérapeutiques pressentis. ☞

RÉSUMÉ ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA MUCOVISCIDOSE EN FRANCE APRÈS PLUS D'UNE DÉCENNIE DE DÉPISTAGE

Depuis sa description en 1938, l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose est passée de quelques mois à presque 50 ans dans la plupart des pays occidentaux. Cette amélioration très importante est liée à des prises en charge symptomatiques nouvelles, sur les plans nutritionnel et respiratoire par des équipes pluridisciplinaires spécialisées. Le dépistage néonatal systématique de la maladie évite des retards diagnostiques très délétères et permet une prise en charge optimale précoce dont le bénéfice nutritionnel a été démontré. Le Registre français de la mucoviscidose montre que les patients adultes sont aujourd'hui les plus nombreux. L'âge médian au décès reste cependant de moins de 30 ans, le pronostic étant lié très étroitement à l'évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique terminale. Une centaine de patients reçoivent chaque année une transplantation bipulmonaire.

SUMMARY FRENCH CYSTIC FIBROSIS EPIDEMIOLOGY AFTER A DECADE OF NEONATAL SCREENING.

Since its description in 1938, the life expectancy of cystic fibrosis patients has increased from a few months to nearly 50 years in most Western countries. This significant improvement was related to new symptomatic treatments, for nutritional and respiratory cares in specialized multidisciplinary teams. Systematic neonatal screening for the disease avoids the diagnostic delays that have very deleterious impact on the prognosis of the disease. It allows early optimal management; their nutritional benefit has been demonstrated. The French registry of cystic fibrosis shows that adult patients outnumber children. The median age of death remains under thirty years and the prognosis is very closely linked to the progression chronic respiratory insufficiency. About one hundred patients were annually treated by lung transplant.

RÉFÉRENCES

- Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. *Am J Dis Child* 1938;56:344.
- Vaincre la mucoviscidose et Institut national d'études démographiques. Registre français de la mucoviscidose. Bilan des données 2013. Paris, avril 2015.
- Bellis G, Cazes MH, Parant A, et al. Cystic Fibrosis mortality trends in France. *J Cyst Fibros* 2007;6:179-86.
- Parkins MD, Parkins VM, Rendall JC, Elborn S. Changing epidemiology and clinical issues in an ageing cystic fibrosis population. *Ther Adv Respir Dis* 2011;5:105-19.
- Burgel PR, Bellis G, Olesen HV, et al. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J* 2015;46:133-41.
- Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, et al. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: a cross sectional study. *BMJ* 1998;316:1771-5.
- Farrell PM, Kosorock MR, Rock MJ, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. *Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. Paediatrics* 2001;107:1-13.
- Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practices guidelines. *J Cystic Fibrosis* 2014;13:S23-S42.
- Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant. Bilan d'activité 2013. Rapport 2013. <http://bit.ly/1QOXr98>
- Southern KW, Mérelle MM, Dankert-Roelse JE, Nagelkerke AD. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD001402.
- Martin B, Schechter MS, Jaffe A, Cooper P, Bell SC, Ranganathan S. Comparison of the US and Australian Cystic Fibrosis Registries: The impact of newborn screening. *Pediatrics* 2012;129:e348-55.
- Durieu I, Nove Josserand R. La mucoviscidose en 2008. *Rev Med Int* 2008;29:901-7.
- Haute Autorité de santé. ALD n° 18 - Protocole national de diagnostic et de soins pour la mucoviscidose. Guide sur les affections de longue durée, HAS novembre 2006. www.has-sante.fr <http://bit.ly/1LjyWjK>
- Gillet D, De Braekeleer M, Bellis G, Durieu I; French Cystic Fibrosis Registry. Cystic fibrosis and pregnancy. Report from French data. *BJOG* 2002;109:912-8.
- Burgel PR, Hamard C, Carlier N et al. Specific causes of mortality in CF patients in France 2007-2010. *J Cystic Fibrosis* 2014;13:S123.